

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 261/18 // C07C 255/23	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/50411 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 31. August 2000 (31.08.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01151		(81) Bestimmungsstaaten: AB, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KB, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 12. Februar 2000 (12.02.00)		
(30) Prioritätsdaten: 199 08 527.7 26. Februar 1999 (26.02.99) DE		
(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE], Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt-am-Main (DE).		
(72) Erfinder: LAU, Hans-Heinrich; Heidenfelderstrasse 9a, D-65812 Bad Soden (DE). HEDTMANN, Udo; Heinrich-Bleicher-Strasse 35, D-60433 Frankfurt (DE). FAASCH, Holger; Götzenloch 8, D-55232 Alzey (DE). GAPPISCH, Andreas; Bahnhofsweg 20, D-64521 Gross-Gerau (DE).		<p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(54) Titel: METHOD CRYSTALLISING N-(4-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)-5-METHYL-ISOXAZOLE-4-CARBOXAMIDE</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR KRISTALLISATION VON N-(4-TRIFLUORMETHYLPHENYL)-5-METHYL-ISOXAZOL-4-CARBOXAMID</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a method for obtaining N-(4-trifluoromethylphenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carboxamide in crystalline form which is essentially free of by-products. To this end, N-(4-trifluoromethylphenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carboxamide is converted into an organic solvent or to mixtures of organic solvents and water, the quantity of by-product in the solution is determined by quantitative analysis and an equimolar quantity of a base is added. N-(4-trifluoromethylphenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carboxamide is separated from the resulting solution by crystallisation.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Gewinnung von N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carboxamid in kristalliner Form, das im Wesentlichen frei ist von Nebenprodukten. Dazu wird N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carboxamid in ein organisches Lösungsmittel oder in Mischungen von organischen Lösungsmitteln und Wasser überführt, die Menge an Nebenprodukt wird in der Lösung durch quantitative Analyse bestimmt und eine äquimolare Menge einer Base wird zugefügt. Aus der erhaltenen Lösung wird N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carboxamid durch Kristallisation abgetrennt.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichen.

AL	Albenien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	XU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Eesti						

WO 00/50411

PCT/EP00/01151

1

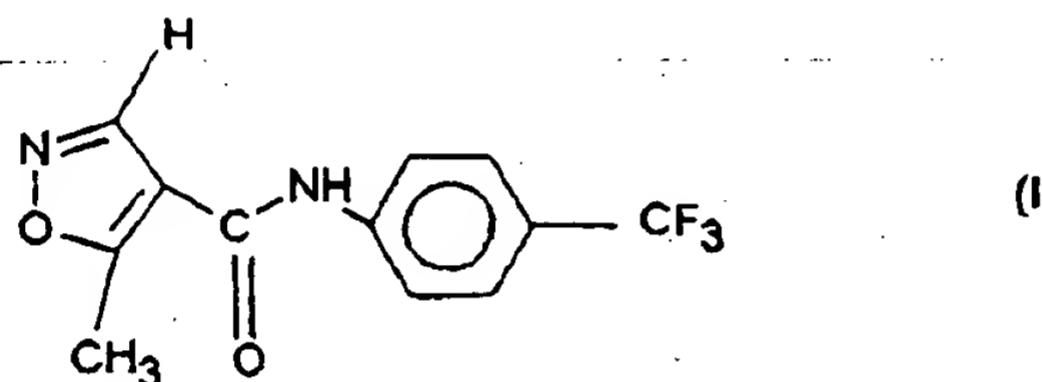
Beschreibung

Verfahren zur Kristallisation von N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxamid

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Gewinnung von N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carboxamid in kristalliner Form, das im wesentlichen frei ist von Nebenprodukten.

10

Die Verbindung der Formel I

ist an sich bekannt und wird auch als N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carboxamid oder Leflunomid (HWA 486) bezeichnet. Die Verbindung der Formel I kann auf die im Europäischen Patent EP 0 013 376 B1 oder dem äquivalenten US-Patent US 4,284,786 beschriebene Weise erhalten werden. In den genannten Schutzrechten werden auch Verfahren zur Kristallisation aus Toluol beschrieben.

Nachteil der bekannten Verfahren zur Gewinnung der Verbindung der Formel I ist, daß Nebenprodukte wie N-(4-trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid (im folgenden Verbindung 2) sich im wesentlichen nicht durch Kristallisation aus Lösungen enthaltend die Verbindung der Formel I und die Verbindung 2 abtrennen lassen. Die Verbindung 2 wird beispielsweise im Europäischen Patent EP 0 217 206 B1 oder dem äquivalenten US-Patent US 4,965,276 beschrieben.

25

Die Erfindung bezweckt durch Modifikation der Verfahrensbedingungen eine Verbindung der Formel I in hohen Ausbeuten zur Verfügung zu stellen, die im wesentlichen frei von N-(4-trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid ist.

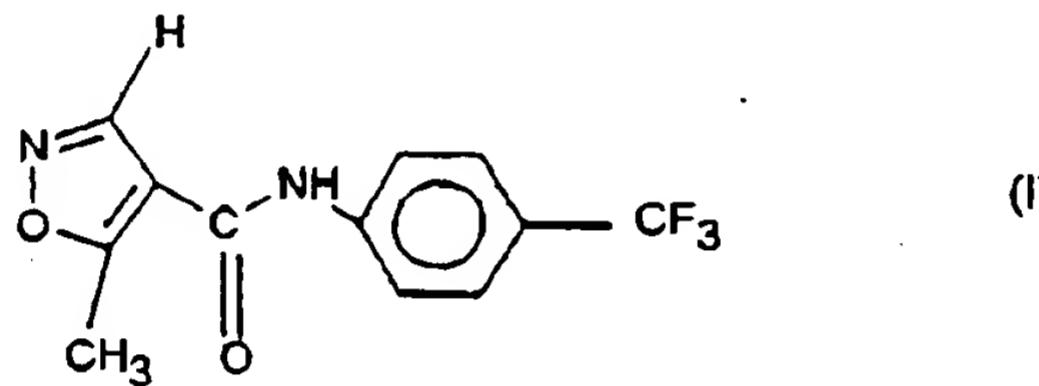
WO 00/50411

PCT/EP00/01151

2

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß man die Verbindung der Formel I, enthaltend als Nebenprodukt die Verbindung 2, in ein organisches Lösungsmittel oder in Mischungen von organischem Lösungsmittel und Wasser überführt, die Menge der 5 Verbindung 2 in der Lösung durch eine entsprechende Analysenmethode bestimmt und eine etwa äquimolare Menge einer Base, beispielsweise NaHCO_3 oder KHCO_3 zufügt und aus der erhaltenen Lösung die Verbindung der Formel I durch Kristallisation abtrennt.

- 10 Die Erfindung betrifft daher ein Verfahren zur Gewinnung der Verbindung der Formel I



- aus einer Lösung, enthaltend Wasser, mindestens ein organisches Lösemittel, die 15 Verbindung der Formel I und N-(4-trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man
- die Menge von N-(4-trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid in der Lösung quantitativ bestimmt,
 - die Menge an einer Base zufügt, die 50 Mol % bis 150 Mol % der in a) bestimmten Menge entspricht,
 - die Verbindung der Formel I kristallisiert und
 - die erhaltenen Kristalle der Verbindung der Formel I von der Lösung abtrennt.

Durch die Zugabe der Base verbleibt N-(4-trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid in der Lösung und wird bei der Kristallisation nicht zusammen mit 25 der Verbindung der Formel I abgetrennt. Kleinere oder größere Mengen als die unter b) definierten Menge der zugesetzten Base führen zur verstärkten Nebenproduktbildung und vermindern die Ausbeute an der Verbindung der Formel I. Bei der Gewinnung der Verbindung der Formel I geht man beispielsweise so vor, daß man die Verbindung der Formel I in einem Lösungsmittel löst. Als Lösungsmittel

WO 00/50411

PCT/EP00/01151

3

geeignet sind beispielsweise mit Wasser mischbare Lösungsmittel wie (C₁-C₄)-Alkohole, z.B. Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol oder Isobutanol, aber auch Ketone wie Aceton oder Methylethyketon. Danach wird Wasser zugefügt. Bewährt haben sich auch Mischungen von organischen Lösungsmitteln mit Wasser, beispielsweise von etwa 40 % bis 90 % Isopropanol. Der Lösevorgang wird vorzugsweise bei erhöhter Temperatur bis zum Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels durchgeführt.

In der erhaltenen Lösung wird die Menge an N-(4-trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid bestimmt. Als Bestimmungsmethode geeignet sind übliche quantitative Meßmethoden wie die Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC) oder alkalimetrische Titration. Dabei wird eine Probe aus der Lösung entnommen und in einer Standardapparatur wird die Menge an Verbindung 2 bestimmt. Danach wird die Base der Lösung zugefügt. Gute Ergebnisse erhält man bei der Zugabe von 70 Mol % bis 130 Mol % bezogen auf die ermittelte Menge an N-(4-trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid (Verbindung 2) durch HPLC. Wenn die Menge an Verbindung 2 durch alkalimetrische Titration bestimmt wird, sind Mengen von 95 Mol % bis 105 Mol % von Vorteil. Dabei wird die quantitativ ermittelte Menge der Verbindung 2 jeweils als 100 % gesetzt und die entsprechende Molmenge der jeweils zugesetzten Base wird ermittelt. Bevorzugt ist die Zugabe von 85 Mol % bis 120 Mol %, insbesondere bevorzugt von 100 Mol % bis 115 Mol %, ganz besonders bevorzugt von 108 Mol % bis 112 Mol %. Die Base kann in gelöster oder in fester Form zugefügt werden; bevorzugt ist die Zugabe in gelöster Form.

Die Reihenfolge in der die Komponenten Wasser, Lösungsmittel, Verbindung der Formel I und Base zur Lösung gebracht werden kann auch in einer anderen als der obengenannten Reihenfolge geschehen. Beispielsweise kann die Base auch vor Zugabe des Lösungsmittels zugeben werden, Wasser vor Zugabe des Lösungsmittels oder die Base wird erst in die aufgeheizte Lösung gegeben.

Geeignete Basen sind beispielsweise organische Basen wie Mono-, Di- oder Trialkylamin, z.B. Trimethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, Triisobutylamin, Tripentylamin, Trihexylamin, Dibutylmethylamin, Dimethylamin oder Diethylamin, wobei die Alkylamine unsubstituiert oder ein- bis dreifach durch Phenyl

WO 00/50411

PCT/EP00/01151

4

oder Benzyl substituiert sind, aromatische Amine wie Anilin und substituierte Aniline, unsubstituierte und substituierte heterocyclische Amine wie Pyridin, Piperidin, Pyrrol, Indol, Pyrazin, Pyrimidin, Morphin, Pyrazol oder Imidazol z.B. (C₁-C₄)-Alkylpyridin.

Weitere geeignete Basen sind anorganische Basen wie Natriumhydrogencarbonat

5 (NaHCO₃), Natriumcarbonat (Na₂CO₃), Kaliumhydrogencarbonat (KHCO₃),

Kaliumcarbonat (K₂CO₃), Natriumhydrogenphosphat (Na₂HPO₄),

Natriumdihydrogenphosphat (NaH₂PO₄), Trinatriumphosphat (Na₃PO₄),

Kaliumhydrogenphosphat (K₂HPO₄), Kaliumdihydrogenphosphat (KH₂PO₄) oder

Trikaliumphosphat (K₃PO₄), bevorzugt NaHCO₃.

10

Die erhaltene Lösung oder Suspension wird erwärmt und für einige Zeit auf Siedetemperatur gehalten um eine vollständige Lösung der Verbindung der Formel I sicherzustellen. Danach wird die gegebenenfalls filtrierte Lösung so langsam abgekühlt, daß sich Kristalle der Verbindung der Formel I bilden. Bevorzugt wird auf

15 Endtemperaturen von 20 °C bis -10 °C abgekühlt, insbesondere auf Temperaturen von 10 °C bis -5 °C, ganz besonders bevorzugt auf Temperaturen von 10 °C bis 5 °C. Die Kristalle werden abgetrennt und gegebenenfalls mit Isopropanol und anschließend mit Wasser gewaschen. Das Trocknen der Substanz erfolgt bei erhöhter Temperatur bevorzugt bei 60 °C unter verminderten Druck oder bei

20 Normaldruck. Es sind auch andere Kristallisationsmethoden möglich wie Verdampfungskristallisation oder Verdrängungskristallisation.

Ein bevorzugtes Verfahren besteht darin die Verbindung der Formel I in 80 %igem Isopropanol bei der Siedetemperatur von Isopropanol unter Normaldruck oder

25 verminderten Druck zu lösen, die Bestimmung der Menge an N-(4-trifluormethyl-phenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid mit der HPLC durchzuführen, die äquimolare Menge an Base zuzufügen und anschließend die heiße Lösung langsam abzukühlen, so daß die Kristallisation bei Temperaturen von mehr als 40 °C, bevorzugt von 40 °C bis 85 °C, besonders bevorzugt von 45 °C bis 80 °C,

30 insbesondere von 50 °C bis 70 °C, erfolgt. Die ausgefallenen Kristalle werden dann mehrmals mit Isopropanol gewaschen und unter verminderten Druck getrocknet.

Die Kristallisation kann ohne Animpfen mit Kristallen der Verbindung der Formel I erfolgen oder bevorzugt in Anwesenheit von Kristallen der Verbindung der Formel I,

WO 00/50411

PCT/EP00/01151

5

die durch Animpfen in die Lösung eingebracht werden. Das Animpfen kann auch mehrfach bei unterschiedlichen Temperaturen erfolgen. Die Menge des Animpfmaterials hängt von der Menge der Lösung ab und kann von einem Fachmann leicht ermittelt werden.

5

Ein besonders bevorzugtes Verfahren zur Gewinnung der Verbindung der Formel I aus einer Lösung, enthaltend Wasser, mindestens ein organisches Lösemittel, die Verbindung der Formel I und N-(4-trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid, besteht darin, daß man

- 10 a) die Menge von N-(4-trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid in der Lösung durch alkalimetrische Titration bestimmt;
 - b) die etwa äquimolare Menge an einer Base zufügt,
 - c) die erhaltene Mischung auf eine Temperatur von 41°C bis zur Siedetemperatur des organischen Lösungsmittels erwärmt,
 - 15 d) die erhaltene Lösung mit Wasser verdünnt oder das organische Lösungsmittel abdestilliert, so daß das organische Lösungsmittel und das Wasser in einem Verhältnis von 4:1 bis 0,3:1 vorliegen und
 - d) die Kristallisation bei Temperaturen oberhalb von 40°C durchführt.
- 20 Bevorzugt wird die erhaltene Lösung nach Verfahrensschritt b) filtriert.

- Geeignet sind die oben genannten Basen; insbesondere bevorzugt sind Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat oder Kaliumhydrogencarbonat. Gute Ergebnisse erhält man bei der Zugabe der Base von 90 Mol % bis 110 Mol % bezogen auf die ermittelte Menge von Verbindung 2, bestimmt durch alkalimetrische Titration. Dabei wird die quantitativ ermittelte Menge der Verbindung 2 jeweils als 100 % gesetzt und die entsprechende Molmenge der jeweils zugesetzten Base wird danach ermittelt. Bevorzugt ist die Zugabe von 95 Mol % bis 105 Mol %, insbesondere bevorzugt von 98 Mol % bis 102 Mol %.
- 30 Vorteilhafte Mischungen enthalten organisches Lösungsmittel und Wasser im Verhältnis von 1:1 bis 8:1, bevorzugt von 2:1 bis 6:1, insbesondere von 3:1 bis 5:1.

WO 00/50411

PCT/EP00/01151

6

Die Herstellung der Lösung erfolgt vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei Temperaturen von 41°C bis zum Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels. Die erwärmte Lösung wird beispielsweise für einige Zeit auf Siedetemperatur gehalten um eine vollständige Lösung der Verbindung der Formel I sicherzustellen. Der Lösevorgang kann auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Danach wird die Lösung filtriert. Der eingesetzte Filter hat einen Porendurchmesser von etwa 0,1 µm bis 200 µm. Der filtrierten Lösung wird anschließend Wasser zugegeben, das vorteilhaft die gleiche Temperatur wie die filtrierte Lösung hat, oder das organische Lösungsmittel wird abdestilliert. Die erhaltenen Lösungen enthalten vorteilhaft das organische Lösungsmittel und Wasser im Verhältnis von 4:1 bis 0,3 :1, bevorzugt von 2:1 bis 0,6:1, insbesondere bevorzugt von 1,6:1 bis 0,8:1. Danach wird langsam abgekühlt bis zu einer minimalen Temperatur von 40°C. Die Kristalle werden abgetrennt und mit Isopropanol und anschließend mit Wasser gewaschen. Das Trocknen der Substanz erfolgt vorteilhaft bei erhöhter Temperatur bevorzugt bei 60°C unter verminderten Druck oder bei Normaldruck.

Ein insbesondere bevorzugtes Verfahren besteht darin die Verbindung der Formel I in einer Mischung von Isopropanol und Wasser im Verhältnis von 4:1 bis 5:1 und bei Siedetemperatur von Isopropanol unter Normaldruck oder verminderten Druck zu lösen und zu filtrieren. Anschließend wird heiße Lösung mit soviel gleichwarmem Wasser versetzt, daß ein Verhältnis von Isopropanol zu Wasser von 2:1 bis 0,8:1 verliegt. Danach erfolgt die Kristallisation bei Temperaturen von mehr als 40 °C, bevorzugt von 40 °C bis 85 °C, besonders bevorzugt von 45 °C bis 80 °C, insbesondere von 50 °C bis 70 °C. Die ausgefallenen Kristalle werden dann mehrmals mit Isopropanol gewaschen und unter verminderten Druck getrocknet.

Vorteilhaft bei der erfindungsgemäßen Gewinnung der Verbindung der Formel I ist die Reinheit von besser als 99,9 % und einem Restgehalt von N-(4-trifluormethyl-phenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid von weniger als 0,05 %, bestimmt durch Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC).

WO 00/50411

PCT/EP00/01151

7

Beispiel 1**Stabilität von Leflunomid gegenüber Natriumhydrogencarbonat**

40 g der Verbindung der Formel I wurden im Versuch a) in 80 ml Isopropanol und 63 ml Wasser (Verhältnis Isopropanol zu Wasser wie 1,27:1) gelöst und 1 Stunde (h) bei 84 °C gerührt. Dann wurde eine Probe entnommen und über HPLC quantitativ analysiert. Anschließend wurden 0,62 g NaHCO₃, dies sind 5 Mol % bezogen auf die Verbindung der Formel I, zugegeben und weitere 5 h bei 84 °C gerührt.

Im Versuch b) wurde ein Verhältnis von Isopropanol zu Wasser wie 4:1 eingesetzt und der Versuch analog zu a) durchgeführt, jedoch betrug die Temperatur 80 °C. Die Bildung von N-(4-trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid (Verbindung 2) wurde durch HPLC-Messung über die Zeit verfolgt.

Die Ergebnisse der HPLC-Messung und die pH-Werte der Einzelmessungen sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt. Tabelle 1 zeigt die Bildung der Verbindung 2 in Abwesenheit von Natriumhydrogencarbonat, während in der Tabelle 2 die Bildung der Verbindung 2 in Anwesenheit von Natriumhydrogen-carbonat gezeigt wird.

Tabelle 1

Isopropanol zu Wasser wie 1,27 : 1				
Zeit (min)	Verbindung 2 (Fl. %)	Verbindung der Formel I (Fl. %)	pH	Bemerkung
0	0,026	99,88	4,0	ohne NaHCO ₃
60	0,082	99,82	4,0	ohne NaHCO ₃

20

Im Versuch a) (Tabelle 1) wurde in der Ausgangslösung ein pH-Wert von 4,0 gemessen, der Wert war auch nach 1 h unverändert. Die Menge an Verbindung 2 erhöhte sich in dieser Zeit von 0,026 Flächenprozent (Fl. %) auf 0,082 Fl. %. Im Versuch b) (Tabelle 1) erfolgte keine Bestimmung des pH-Wertes und der Menge an Verbindung 2.

Tabelle 2:

	Isopropanol zu Wasser wie 1,27 : 1 (Versuch a))			Isopropanol zu Wasser wie 4 : 1 (Versuch b))	
Zeit (min)	Verbindung 2 (Fl. %)	Verbindung der Formel I (Fl. %)	pH	Verbindung 2 (Fl. %)	pH
0	3,4	96,56	8,5	n.b.	n.b.
30	6,63	93,36	4,9	4,30	n.b.
60	6,80	93,17	4,5	4,51	n.b.
120	6,93	93,02	4,4	4,68	n.b.
180	7,10	92,78	4,3	5,02	5,7
300	7,22	92,59	4,3	5,56	5,7

5 n.b. bedeutet nicht bestimmt

Im Versuch a) (Tabelle 2) wurde in der Lösung direkt nach Zugabe von Natriumhydrogencarbonat ein pH-Wert von 8,5 gemessen, der pH-Wert erniedrigte sich innerhalb von 5 Stunden auf 4,3. Die Bildung der Verbindung 2 nach Zugabe von Natriumhydrogencarbonat erfolgte sehr schnell. Bereits direkt nach Zugabe von Natriumhydrogencarbonat ließen sich 3,4 Fl. % der Verbindung 2 nachweisen, nach 30 Minuten (min) bereits 6,6 Fl. %. Nach 5 h wurde eine Menge von 7,2 Fl. % erreicht.

15 Im Versuch b) verlief die Bildung der Verbindung vergleichbar schnell. Es wurde nach 5 h eine Menge der Verbindung 2 von 5,6 Fl. % erreicht.

Die Ergebnisse zeigen deutlich, daß ein Überschuß an Natriumhydrogencarbonat im wesentlichen zur Bildung der Verbindung 2 führt. Weil der Gehalt der Verbindung 2 je nach Ansatz zur Herstellung der Verbindung I schwanken kann, ist es wichtig die benötigte Menge an Natriumhydrogencarbonat vorher durch quantitative Analyse die Menge an Verbindung 2 zu bestimmen. Dies erfolgt beispielsweise durch HPLC oder alkalimetrischer Titration.

WO 00/50411

PCT/EP00/01151

9

Quantitative HPLC-Bestimmung

- Gerät: Flüssigchromatograph (Waters 2690 mit
PDA-Detektor 996)
- 5 Säule: Material: Edelstahl
Länge: 125 mm
Innerer Durchmesser: 4 mm
- Stationäre Phase: Lichrospher®100 RP 18 endcapped, Korngröße 5 µm
- 10 Mobile Phase: Acetonitril 350 Volumenteile
Wasser 650 Volumenteile
Triethylamin 5 Volumenteile
- 15 Der pH-Wert wurde mit Phosphorsäure 85 % auf 4,0 eingestellt.
- Injektionsvolumen: 10 µl
Fluß: 1,0 ml/min
Detektion: UV/Vis, 210 nm
- 20 Laufzeit: 40 min
Prüflösung: Etwa 20,0 mg der zu untersuchenden Substanz wurden in 4 ml Acetonitril gelöst und mit mobiler Phase auf 20,0 ml aufgefüllt.
- 25 Berechnung: Der Gehalt an Verbindung 2 wurde berechnet, indem das arithmetische Mittel aller Injektionen gebildet wurde.

$$\frac{A \cdot 100}{B} = \text{Gehalt Verbindung 2 in \%}$$

30

A = Peakfläche Verbindung 2 im Chromatogramm der Prüflösung.

WO 00/50411

PCT/EP00/01151

10

B = Summe der Peakflächen im Chromatogramm der Prüflösung

Systemtest:

Systemtest-Lösung: 20 mg 4-Trifluormethylanilin (4-TFMA) werden mit mobiler Phase auf 10,0 ml verdünnt (SS1).

5

30 mg Verbindung 2 und 10 mg 3-TFMP-Isomer wurden eingewogen. 1,0 ml der Lösung SS1 und 5 ml Acetonitril wurden zugegeben. Mit mobiler Phase wurde die erhaltene Mischung auf 100,0 ml aufgefüllt (SS2) und solange geschüttelt bis die Lösung klar wurde.

10

100 mg der Verbindung der Formel I (Leflunomid-Referenzstandard) wurden in 2 ml Acetonitril gelöst, 1,0 ml SS2 wurde zugegeben und es wurde mit mobiler Phase auf 100,0 ml aufgefüllt. (SS3)

15

SS3 hatte die folgende Konzentration: 1 mg/ml Leflunomid; 0,003 mg/ml Verbindung 2; 0,0001 mg/ml 3-TFMP-Isomer; 0,0002 mg/ml 4-TFMA.

20

Selektivität:

Das Chromatogramm der Standardlösung SS3 mußte folgenden Anforderungen erfüllen:

Verbindung 2 Relative Retentionszeit: etwa 0,13 bis 0,23

4-TFMA Relative Retentionszeit: etwa 0,36 bis 0,44

25

Leflunomid Absolute Retentionszeit: etwa 22 bis 35

Abkürzungen:

4-TFMA: 4-Trifluormethylanilin

3-TFMP: N-(3'-Trifluormethylphenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxamid

30

WO 00/50411

PCT/EP00/01151

11

Alkalimetrische Titration

Gerät: Titrator mit automatischer Endpunktserkennung
 (z.B. Metrohm Titroprocessor 716)

5

Elektrode: kombinierte Glaselektrode
 (z.B. Mettler Toledo DG 112-SC)

Faktor der Maßlösung: 0,05 g Bernsteinsäure wurde in 50 ml Wasser gelöst und
 10 mit 0,1 N Natriumhydroxid-Lösung titriert.

Durchführung: 1,0 g der zu prüfenden Substanz wurde in 50 ml Methanol
 gelöst und sofort mit 0,1 N Natriumhydroxid-Lösung
 titriert.

15

Berechnung (Faktor 0,1 N Natriumhydroxid-Lösung):

$$\frac{EW \cdot 1000}{V \cdot 59,05} = \text{Faktor der } 0,1 \text{ N Natriumhydroxid-Lösung}$$

20

V = Verbrauch an 0,1 N Natriumhydroxid-Lösung

(1 ml 0,1 N Natriumhydroxid-Lösung entspricht 59,05 mg Bernsteinsäure)

EW = Einwaage Bernsteinsäure in g

25 Berechnung:

$$\frac{V \cdot F \cdot 27,02}{EW} = \text{Verbindung 2 (in \%)}$$

30 V = Verbrauch an 0,1 N Natriumhydroxid-Lösung in ml

F = Faktor 1 N Salzsäure

EW = Einwaage der zu prüfenden Substanz in g

WO 00/50411

PCT/EP00/01151

12

Beispiel 2**Kristallisation in Anwesenheit von NaHCO₃**

- 16 kg der Verbindung der Formel I (Leflunomid) wurden in 28 Liter (L) Isopropanol
 5 und Wasser gelöst, so daß die Gesamtmenge Wasser 9 L ergab. Dann wurde
 durch alkalimetrische Titration die Menge der Verbindung 2 in der erhaltenen
 Lösung ermittelt. Die äquimolare Natriumhydrogencarbonatmenge wurde
 berechnet und in fester Form der Lösung zugegeben (siehe Tabelle 3).
 Anschließend wurde auf 78 °C bis 82 °C erhitzt, 25 min bei dieser Temperatur
 10 gerührt und dann über einen Drucktrichter in einen ebenfalls schon auf gleiche
 Temperatur geheizten Kessel filtriert. Der Drucktrichter wurde mit der Menge
 Isopropanol nachgespült, die zusammen mit eingesetztem Isopropanol ein
 Verhältnis von Isopropanol/Wasser von 4:1 ergab (hier etwa 4 L). Danach wurde
 15 32 L ebenfalls auf 78 °C bis 82 °C vorgeheiztes Wasser zugesetzt (ergab ein
 Verhältnis von Isopropanol/Wasser von 0,8:1). Dabei trübte sich die Lösung
 bereits, die dann in 20 min auf etwa 65 °C gekühlt wurde, etwa 40 min bei dieser
 Temperatur gehalten, danach in 70 min auf etwa 40 °C gekühlt und noch 20 min
 nachgerührt wurde. Die kristalline Verbindung der Formel I wurde durch
 Zentrifugation isoliert.
 20 Tabelle 3 faßt die Ergebnisse von drei unterschiedlichen Kristallisationen
 zusammen.

Tabelle 3:

Leflunomid vor Kristallisation [kg]	Verbindung 2 vor Kristallisation [%]	NaHCO ₃ [kg]	Ausbeute Leflunomid nach Kristallisation [kg]	Ausbeute Leflunomid nach Kristallisation [%]	Verbindung 2 nach Kristallisation (HPLC) [Fl.-%]	Reinheit Leflunomid nach Kristallisation (HPLC) [Fl.-%]
17,19	2,44	0,13	12,7	79,3	0,03	99,9
17,15	2,20	0,12	12,8	80,0	0,02	99,7
16,97	3,22	0,17	12,6	78,8	0,02	99,9

WO 00/50411

PCT/EP00/01151

13

Es wurde eine durchschnittliche Ausbeute von 79,4 % der Theorie mit nur sehr geringen Abweichungen innerhalb der einzelnen Ansätze erreicht ($\pm 0,6 \%$), wobei eine Reinheit von durchschnittlich 99,93 % (HPLC Fl.-%) erreicht wurde. Die

5 Menge der Verbindung 2 lag bei den einzelnen Ansätzen nach HPLC-Bestimmung zwischen 0,02 Fl. % und 0,04 Fl. %.

Beispiel 3

10 Kristallisation in Anwesenheit von NaHCO_3

50 g der Verbindung der Formel I, enthaltend 0,46 % der Verbindung 2 - die Bestimmung der Verbindung 2-Menge erfolgte durch HPLC-Messung - wurden in 25 ml Isopropanol und 25 ml Wasser gegeben; dann wurden 28,65 mg NaHCO_3 15 zugefügt und die erhaltene Suspension wurde bei Raumtemperatur von etwa 21 °C für 15 bis 30 Minuten gerührt. Danach wurden 76,9 ml Isopropanol und 1 g Aktivkohle zugegeben, auf 80 °C erhitzt und über eine Drucknutsche filtriert. Das erhaltene Filtrat wurde auf 60 °C gekühlt, mit einigen Kristallen der Verbindung der Formel I angeimpft und anschließend auf 0 °C bis 5 °C gekühlt. Die erhaltenen 20 Kristalle wurden abgesaugt, mit 37,5 ml Isopropanol und 3 mal mit 125 ml Wasser gewaschen. Ausbeute 77 % der Verbindung der Formel I, Reinheit mehr als 99,9 % nach HPLC-Messung. Der Gehalt der Verbindung 2 betrug nach HPLC Messung weniger als 0,01 % bezogen auf die Verbindung der Formel I als 100 %.

25 Beispiel 4

Vergleichsbeispiel zur Kristallisation ohne Natriumhydrogencarbonat

50 g der Verbindung der Formel I, enthaltend 1,7 % der Verbindung 2 - die Bestimmung der Verbindung 2 Menge erfolgte durch HPLC-Messung - wurden in 30 93,75 ml Isopropanol und 25 ml Wasser suspendiert. Nach Zusatz von 1g Aktivkohle wurde die erhaltene Suspension auf 84 °C erhitzt und über eine Drucknutsche filtriert. Die filtrierte Lösung wurde mit 6,25 ml Isopropanol gewaschen. Die Lösung wurde innerhalb von 2 Stunden auf Raumtemperatur von etwa 21 °C gekühlt. Danach wurde die Lösung innerhalb von 30 Minuten auf 0 °C gekühlt und diese

WO 00/50411

PCT/EP00/01151

14

Temperatur wurde 2 Stunden beibehalten bis die Lösung über eine Drucknutsche abgesaugt wurde. Der erhaltene Filterkuchen wurde zweimal mit je 6,25 ml Wasser gewaschen. Die Kristalle der Verbindung der Formel I wurden bei 50 °C unter verminderten Druck getrocknet. Ausbeute: 41,8 g der Verbindung der Formel I; Reinheit 99,1 % nach HPLC-Messung. Der Gehalt der Verbindung 2 wurde durch HPLC-Messung auf 0,86 % bestimmt bezogen auf die Verbindung der Formel I als 100 %.

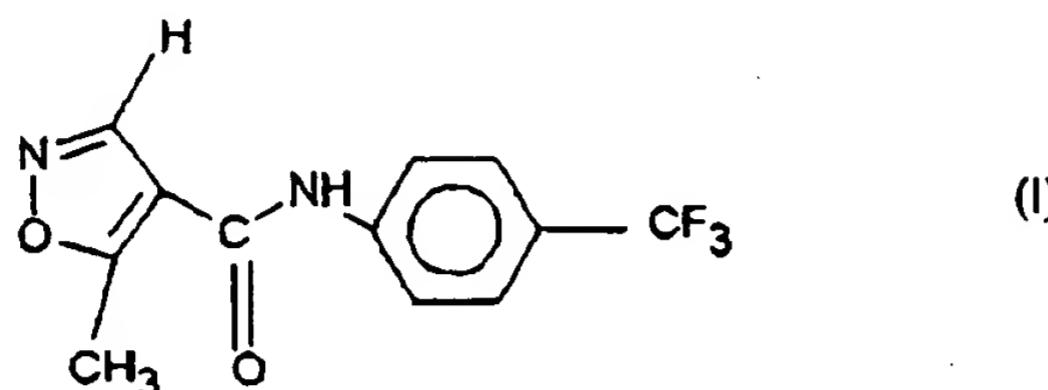
WO 00/50411

PCT/EP00/01151

15

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Gewinnung der Verbindung der Formel I



5 aus einer Lösung, enthaltend Wasser, mindestens ein organisches Lösemittel, die Verbindung der Formel I und N-(4-trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

- 10 a) die Menge von N-(4-trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid in der Lösung quantitativ bestimmt,
- b) die Menge einer Base zufügt, die 50 Mol % bis 150 Mol % der in a) bestimmten Menge von N-(4-trifluormethylphenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid entspricht,
- c) die Verbindung der Formel I kristallisiert und
- d) die erhaltenen Kristalle der Verbindung der Formel I von der Lösung abtrennt.

- 15
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Base eine organische Base wie Mono-, Di- oder Trialkylamin, z.B. Trimethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Tributylamin, Triisobutylamin, Tripentylamin, Trihexylamin, Dibutylmethylamin, Dimethylamin oder Diethylamin, wobei die Alkylamine unsubstituiert oder ein- bis dreifach durch Phenyl oder Benzyl substituiert sind, eingesetzt wird oder aromatische Amine wie Anilin und substituierte Aniline, unsubstituierte und substituierte heterocyclische Amine wie Pyridin, Piperidin, Pyrrol, Indol, Pyrazin, Pyrimidin; Morphin, Pyrazol oder Imidazol z.B. (C₁-C₄)-Alkylpyridin oder anorganische Basen wie Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat, Natriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Trinatriumphosphat, Kaliumhydrogenphosphat,

WO 00/50411

PCT/EP00/01151

16

Kaliumdihydrogenphosphat oder Trikalumphosphat, bevorzugt Natriumhydrogencarbonat, eingesetzt wird.

3. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösemittel mit Wasser mischbare Lösungsmittel wie (C₁-C₄)-Alkohole, z.B. Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol oder Isobutanol, insbesondere Isopropanol, aber auch Ketone wie Aceton oder Methylethyleketon, oder Mischungen der Lösemittel oder Mischungen der Lösemittel mit nicht wassermischbare Lösungsmittel wie Ethylacetat, Toluol oder Dichlormethan eingesetzt werden.
4. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß bei Temperaturen von mehr als 40 °C, bevorzugt von 41 °C bis 80 °C, insbesondere von 50 °C bis 70 °C, kristallisiert wird.
5. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge der zugefügten Base von 100 Mol % bis 115 Mol %, ganz besonders bevorzugt von 108 Mol % bis 112 Mol %, der in Anspruch 1 im Verfahrensschritt a) durch quantitative Hochdruckflüssigkeitschromatographie bestimmten Menge von N-(4-trifluormethyl-phenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid entspricht.
6. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge der zugefügten Base von 90 Mol % bis 110 Mol %, bevorzugt von 95 Mol % bis 105 Mol %, insbesondere bevorzugt von 98 Mol % bis 102 Mol %, der in Anspruch 1 im Verfahrensschritt a) durch alkalimetrische Titration bestimmten Menge von N-(4-trifluormethyl-phenyl)-2-cyan-3-hydroxy-crotonsäureamid entspricht.
7. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Kristallisation in Anwesenheit von zugefügten Kristallen der Verbindung der Formel I durchgeführt wird.

WO 00/50411

PCT/EP00/01151

17

8. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die erhaltene Lösung nach Verfahrensschritt b) gemäß Anspruch 1 filtriert wird.
- 5 9. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung aus organischen Lösungsmittel und Wasser gemäß Verfahrensschritt b) auf eine Temperatur von 40 °C bis 85 °C erwärmt wird.
- 10 10. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von organischen Lösungsmittel zu Wasser bei Verfahrensschritt a) von 1 : 1 bis 8 : 1, bevorzugt von 2 : 1 bis 1, insbesondere von 3 : 1 bis 5 : 1, beträgt.
- 15 11. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von organischen Lösungsmittel zu Wasser im Verfahrensschritt c) von 4 : 1 bis 0,3 : 1, insbesondere von 2 : 1 bis 0,6 : 1, bevorzugt von 1,6 : 1 bis 0,8 : 1, beträgt.

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 00/01151

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D261/18 // C07C255/23

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 013 376 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 23 July 1980 (1980-07-23) cited in the application the whole document ---	1
A	DE 197 34 438 A (HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH) 11 February 1999 (1999-02-11) the whole document ---	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Parent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 June 2000

Date of mailing of the international search report

06/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5810 Patentsan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Info

and Application No

PCT/EP 00/01151

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 13376	A 23-07-1980	DE 2854439 A AR 222680 A AR 226894 A AT 1067 T AU 529341 B AU 5385379 A BG 60764 B CA 1129867 A DE 2962929 D DK 534279 A,B, EG 13926 A ES 486750 A ES 486758 A FI 793899 A,B, GR 72731 A HU 178015 B IE 49126 B IL 58951 A JP 1033470 B JP 1549167 C JP 55083767 A KR 8701223 B LU 90466 A MX 8403 A MX 6174 E NO 794094 A,B, NZ 192400 A PH 16627 A PT 70596 A US 4284786 A US 4351841 A ZA 7906793 A	03-07-1980 15-06-1981 31-08-1982 15-06-1982 02-06-1983 19-06-1980 29-02-1996 17-08-1982 08-07-1982 17-06-1980 30-09-1982 16-06-1980 16-05-1980 17-06-1980 01-12-1983 28-02-1982 07-08-1985 31-01-1984 13-07-1989 09-03-1990 24-06-1980 22-06-1987 03-01-2000 31-03-1994 04-12-1984 17-06-1980 23-02-1982 05-12-1983 01-01-1980 18-08-1981 28-09-1982 26-11-1980
DE 19734438	A 11-02-1999	AU 7887098 A CN 1208034 A CZ 9802468 A EP 0903345 A EP 0987256 A HU 9801844 A JP 11124372 A NO 983632 A PL 327901 A SK 105898 A US 6060494 A ZA 9807127 A	18-02-1999 17-02-1999 17-02-1999 24-03-1999 22-03-2000 28-02-2000 11-05-1999 09-02-1999 15-02-1999 11-02-1999 09-05-2000 08-02-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte onales Aktenzeichen
PCT/EP 00/01151

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D261/18 //C07C255/23

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindeststoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindeststoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 013 376 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 23. Juli 1980 (1980-07-23) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----	1
A	DE 197 34 438 A (HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH) 11. Februar 1999 (1999-02-11) das ganze Dokument ----	1

<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentrechte
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen	T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
' A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
' E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
' L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweiteilen erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)	&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentrechte ist
' O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	
' P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beantragten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
28. Juni 2000	06/07/2000
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patendaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Allard, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte	nales Aktenzeichen
PCT/EP 00/01151	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 13376 A	23-07-1980	DE 2854439 A AR 222680 A AR 226894 A AT 1067 T AU 529341 B AU 5385379 A BG 60764 B CA 1129867 A DE 2962929 D DK 534279 A, B, EG 13926 A ES 486750 A ES 486758 A FI 793899 A, B, GR 72731 A HU 178015 B IE 49126 B IL 58951 A JP 1033470 B JP 1549167 C JP 55083767 A KR 8701223 B LU 90466 A MX 8403 A MX 6174 E NO 794094 A, B, NZ 192400 A PH 16627 A PT 70596 A US 4284786 A US 4351841 A ZA 7906793 A	03-07-1980 15-06-1981 31-08-1982 15-06-1982 02-06-1983 19-06-1980 29-02-1996 17-08-1982 08-07-1982 17-06-1980 30-09-1982 16-06-1980 16-05-1980 17-06-1980 01-12-1983 28-02-1982 07-08-1985 31-01-1984 13-07-1989 09-03-1990 24-06-1980 22-06-1987 03-01-2000 31-03-1994 04-12-1984 17-06-1980 23-02-1982 05-12-1983 01-01-1980 18-08-1981 28-09-1982 26-11-1980
DE 19734438 A	11-02-1999	AU 7887098 A CN 1208034 A CZ 9802468 A EP 0903345 A EP 0987256 A HU 9801844 A JP 11124372 A NO 983632 A PL 327901 A SK 105898 A US 6060494 A ZA 9807127 A	18-02-1999 17-02-1999 17-02-1999 24-03-1999 22-03-2000 28-02-2000 11-05-1999 09-02-1999 15-02-1999 11-02-1999 09-05-2000 08-02-1999